



(21390) RYBREVANT, Janssen Cilag AG

Aufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. September 2022

1 Zulassung Swissmedic

RYBREVANT wurde von Swissmedic per 21. Januar 2022 befristet bis zum 20. Januar 2024 mit folgender Indikation zugelassen:

„RYBREVANT wird als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit metastasierendem oder nicht-resezierbarem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Insertionsmutationen im Exon 20 des Gens des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR) angewendet, bei denen die Krankheit während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie fortgeschritten ist.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus

Amivantamab ist ein vollständig humanisierter, bispezifischer EGFR-MET-Antikörper auf IgG1-Basis mit geringem Fucoseanteil, der eine gezielte Immunzellaktivierung bewirkt und auf Tumoren mit aktivierenden und resistenten EGFR-Mutationen und MET-Mutationen und -Amplifikationen abzielt. Amivantamab bindet an die extrazelluläre Domäne von EGFR und von MET.

Präklinische Studien zeigen, dass Amivantamab gegen Tumoren mit primären EGFR-aktivierenden Exon 20-Insertionsmutationen aktiv ist.

Amivantamab unterbindet die EGFR- und MET-Signalisierung, indem es die Ligandenbindung blockiert und den Abbau von EGFR und MET verstärkt, wodurch das Wachstum und die Progression des Tumors verhindert werden. Da EGFR und MET auch auf der Oberfläche von Tumorzellen vorhanden sind, können diese von Immuneffektorzellen wie natürlichen Killerzellen und Makrophagen gezielt angegriffen und durch antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) bzw. Trogozytosemechanismen zerstört werden.

Das Lungenkarzinom ist bei Frauen der dritt-, bei Männern der zweithäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 68 und 70 Jahren. Hauptrisikofaktor ist Rauchen. Das NSCLC wird typischerweise in drei häufige histologische Typen unterteilt: Adenokarzinom, Plattenepithelkarzinom und Grosszellkarzinom.

Therapieoptionen sind Operation, Bestrahlung und systemische Therapie, häufig kombiniert als multimodales Konzept. Patienten mit nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom haben in frühen und in einem Teil der lokal fortgeschrittenen Stadien einen kurativen Therapieanspruch. Für die große Mehrzahl von Patienten im Stadium IIIB/IV ist die Therapie nicht kurativ. In den letzten Jahren hat die Integration von Immun-checkpoint- und Kinase-Inhibitoren im Zusammenhang mit prädiktiven Biomarkern die Prognose vieler Patienten deutlich verbessert. Weiterhin stehen Zytostatika,

Angiogenese-Inhibitoren, lokale Therapie und unterstützende Maßnahmen zur Verfügung. (Quelle: Onkopedia)

Die Behandlung richtet sich nach dem Alter der Patienten, Performance Status, Tumorhistologie und molekularem Profil. Nach Ausschliessung von allen Patienten mit onkogenen Treiber, die von einer gezielten Therapie profitieren können, besteht die Erstlinienbehandlung des mNSCLC mit hoher PD-L1-Expression (>50%) aus einer immunonkologischen (IO) Monotherapie (anti-PD1 oder anti-PDL1) wie Keytruda (Pembrolizumab). Bei mNSCLC ohne oder mit geringer PD1-Expression erfolgt die Erstlinienbehandlung als Kombinationsbehandlung, üblicherweise IO mit Chemotherapien. Wenn für Patienten eine IO nicht empfohlen wird, besteht die Erstlinienbehandlung aus Chemotherapien.

Bei Patienten mit zielgerichteten Mutationen wie EGFR, ALK, ROS und BRAF besteht die Erstlinienbehandlung aus dem jeweiligen Kinase-Inhibitor. Für jede Art von Veränderungen kann der jeweilige Inhibitor sukzessive verwendet werden, bis ein Nutzen nicht mehr ersichtlich ist.

Die häufigsten Mutationen beim NSCLC betreffen den Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR). EGFR-Mutationen sind heterogen, wobei Exon19deletionen (Exon 19del) und die Mutation L858R in 80 bis 85% der Patienten mit aktivierenden EGFR-Mutationen auftreten. Die dritthäufigste EGFR Mutation ist die EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen (Exon20ins), welche bei 10-12% der Patienten mit EGFR-Mutationen identifiziert wird.

Die zielgerichteten EGFR- Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) in der Erstlinientherapie haben bei den häufigsten Mutationen (L858R-Mutationen und Exon19del) zu einer signifikanten Verbesserung der Ansprechraten, des PFS und des OS geführt. In der Patientenpopulation mit Exon20ins-Mutation konnte jedoch keine Verbesserung gezeigt werden. Molekularbiologische Untersuchungen zeigten, dass Exon 20ins Patienten eine primäre Resistenz gegen bisher zugelassene EGFR-TKIs aufweisen. Grund dafür ist die veränderte Proteinstruktur des Rezeptors, welche eine wirksame Bindung durch schon zugelassene EGFR-TKI sterisch verhindert. Daher haben NSCLC Patienten mit EGFR-Exon20ins eine de-novo-Resistenz gegenüber derzeit zugelassenen EGFR-TKI. Die Resistenz gegenüber TKIs führt dazu, dass die Standard-Erstlinientherapie für Patienten mit NSCLC mit EGFR Exon20ins nach wie vor eine platinbasierte Kombinationschemotherapie, mit einer Ansprechrate von etwa 23-29% und einem medianen PFS von 3.4-6.9 Monaten, ist.

Die Population der Exon20-ins EGFRm NSCLC-Patienten ist in klinischen Studien relativ wenig untersucht worden. Die wenigen verfügbaren Daten aus veröffentlichten Berichten oder retrospektiven Analysen/Fallserien/Berichten zeigen entsprechend Angaben der Zulassungsinhaberin, dass es nach dem Fortschreiten nach der platinbasierten Erstlinien-Chemotherapie keinen anerkannten Therapiestandard für Patienten mit NSCLC mit EGFR-Exon20ins gibt. Zweitlinienbehandlung mit Immunonkologika (IOs), Einzelwirkstoff-Chemotherapien und EGFR-TKIs seien, basierend auf Real-World (RW) Daten, alle mit niedrigen Ansprechraten und schlechter Krankheitskontrolle verbunden.

EXKIVITY (Mobocertinib) von Takeda Pharma AG ist in der Schweiz mit folgender Indikation befristet bis zum 01. Juni 2024 zugelassen:

“EXKIVITY ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit Exon 20-Insertionsmutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (EGFR), bei denen die Krankheit während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie fortgeschritten ist.”

Studienlage

Laufende Studien:

CHRYSALIS (First-in-Human-Studie)

Teil 1: Dosis-Eskalationsphase, um die maximal verträgliche Dosis (falls vorhanden) und die empfohlene Phase-II-Dosis (RP2D) der Amivantamab-Monotherapie bei Probanden mit fortgeschrittenem NSCLC zu ermitteln.

Teil 2: Dosis-Expansionsphase, um die Sicherheit und pharmokokinetischen Eigenschaften (PK) einer Amivantamab-Monotherapie bei der RP2D besser zu charakterisieren und die klinische Aktivität innerhalb molekularbiologisch definierter Tumor-Untergruppen zu untersuchen.

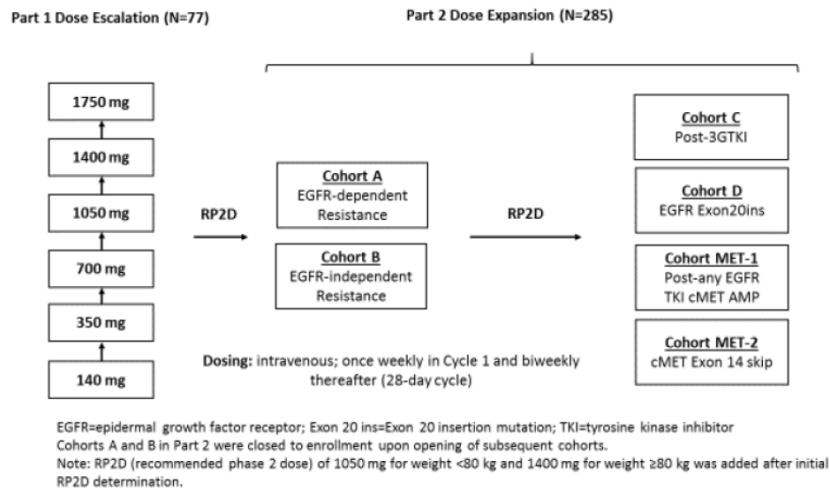


Abb. 2 Aufbau der Studie
 61186372EDI1001 / Chrysalis
 1: Monotherapie-Kohorten

Während der Dosisescalationsphase wurde das Studienprotokoll aufgrund von Wirksamkeitssignalen modifiziert. Ziel der Ergänzung im Studienprotokoll war es, die Wirksamkeit und Sicherheit der Amivantamab-Monotherapie in EGFR-mutierten (Exon 20ins-Mutationen, TKI-Resistenz-mutationen, MET-Amplifikation oder -Mutationen) NSCLC-Kohorten zu untersuchen. Somit wurde entschieden, dass mit dieser Phase 1 Studie eine Zulassung angestrebt werden soll. Es wurde als unethisch erachtet, eine Phase-3-Studie durchzuführen, da keine anderen Therapieoptionen eine Wirksamkeit bei Exon20ins-mutiertem NSCLC zeigen konnten.

PAPILLON

Eine randomisierte, offene Phase-3-Studie. In der Studie wird die Wirksamkeit und Sicherheit von Amivantamab plus Carboplatin-Pemetrexed-Chemotherapie vs. alleinige Carboplatin-Pemetrexed-Chemotherapie bei der Erstlinienbehandlung von Patienten mit EGFR-Exon 20ins-NSCLC untersucht.

CHRYSLIS 2

Eine offene Phase-1/1b-Studie (Kohorte B), in der die Wirksamkeit der Kombinationstherapie von Lazertinib mit Amivantamab bei verschiedenen Populationen von EGFR-mutiertem NSCLC untersucht wird.

Geplante Studien:

MARIPOSA

Eine randomisierte Phase-3-Studie, um die Wirksamkeit der Kombination von Amivantamab und Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib bei Teilnehmern mit einer EGFR-Exon 19-Deletion [Exon 19del] oder Exon 21 L858R-Substitution in der Erstlinie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC zu untersuchen.

MARIPOSA 2

Eine offene, randomisierte Phase-3-Studie. In der Studie soll die Wirksamkeit von Lazertinib, Amivantamab, Carboplatin und Pemetrexed im Vergleich zu Carboplatin und Pemetrexed als Zweitlinientherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit Exon 19del- oder Exon 21 L858R-Substitution des EGFR nach Versagen von Osimertinib untersucht werden.

Studie 1 – Keunchil Park et al. Amivantamab in EGFR Exon 20 Insertion-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer Progressing on Platinum Chemotherapy: Initial Results From the CHRYSLIS Phase I Study. J Clin Oncol. 2021 Oct 20;39(30):3391-3402

Eine multizentrische, offene Phase-1 Single-Arm Studie mit mehreren Kohorten.

Teil 1: Dosis-Eskalationsphase zur Bestimmung der empfohlenen Phase-II-Dosis (RP2D) von Amivantamab

Teil 2: Dosis-Expansionsphase zur Charakterisierung der Sicherheit und PK von Amivantamab innerhalb der RP2D, sowie zur Untersuchung der klinischen Aktivität bei verschiedenen Patientenpopulationen.

Insgesamt wurden 114 Exon-20ins-Patienten aus der Dose Escalation & Expansion Kohorte D (Insertionsmutationen im Exon 20 des Gens) mit der RP2D von Amivantamab behandelt. Davon

wurden 81 Patienten in die Wirksamkeitsanalyse und 114 in die Sicherheitsanalyse eingeschlossen. Die 81 Patienten, die in die Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen wurden, wurden mindestens dreimal nach Baseline untersucht oder haben die Behandlung aus weiteren Gründen, einschließlich Krankheitsprogression/Tod, vor dem klinischen Cutoff (d. h. mindestens 4 Monate Nachbeobachtung) abgebrochen. Der Nachweis einer EGFR Exon 20-Insertionsmutation wurde lokal mittels Next Generation Sequencing (NGS) oder Polymerase-Kettenreaktion (PCR) in Tumorgewebe- oder Plasmaproben erbracht.

Das mediane Alter betrug 62 Jahre (Bereich: 42–84 Jahre), wobei 9 % der Teilnehmer ≥ 75 Jahre alt waren. 59 % waren weiblich, 49 % waren asiatisch und 37 % waren weiss. Die mediane Zahl vorgängiger Therapien betrug 2 (Bereich: 1 bis 7 Therapien). Zum Studienbeginn hatten 99 % einen Performance-Status nach den Kriterien der ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) von 0 oder 1 (99 %), 53 % hatten nie geraucht, 75 % hatten Krebs im Stadium IV und 22 % hatten vorgängig eine Behandlung wegen Hirnmetastasen erhalten. Insertionen in Exon 20 wurden an 8 verschiedenen Stellen festgestellt, die häufigsten waren A767 (24 %), S768 (16 %), D770 (11 %) und N771 (11 %).

Amivantamab wurde als intravenöse (IV) Infusion einmal wöchentlich für 4 Wochen, danach alle 2 Wochen gewichtsabhängig (1050 mg für Patienten unter 80kg, 1400mg für Patienten ≥ 80 kg) bis zur Krankheitsprogression oder dem Eintreten inakzeptabler Toxizität verabreicht. Die erste Dosis des Zyklus 1 wurde auf 2 Tage aufgeteilt, wobei die erste Infusion von 350 mg an Tag 1 und 700 mg (Körpergewicht < 80 kg) oder 1050 mg (Körpergewicht ≥ 80 kg) an Tag 2 verabreicht wurde.

Die Gesamtansprechraten (ORR) der Amivantamab-Monotherapie betrug 40% (95% KI: 29%, 51%). Die Gesamt-klinische Benefitrate (CBR, definiert als bestätigtes komplettes Ansprechen (CR) + teilweise Ansprechen (PR) + dauerhafte SD (d. h. SD ist definiert bei einem therapeutischen Ansprechen von mindestens 11 Wochen), betrug 74% (95% CI: 63%, 83%). Das mediane PFS betrug 8,3 Monate (95% KI: 6.5, 10.9). Die Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) betrug 7,62 Monate (95% KI: 5,13, 13,80) und das Gesamtüberleben (OS) 22.8 Monate (95% KI: 17.5 Monate, nicht abschätzbar [NE]). Die geschätzte 12-Monats-Überlebensrate lag bei 79% (95% KI: 63%, 89%) und die geschätzte 18-Monats-Überlebensrate bei 62% (95% KI: 34%, 80%).

Sicherheit / Verträglichkeit

In der CHRYSALIS Studie waren die häufigsten gemeldeten TEAEs Infusionsbedingte Reaktionen (65,8%), die zielgerichteten EGFR-Inhibitionsereignisse Dermatitis acneiformis (45,6%), Hautausschlag (36,8%), Paronychie (44,7%), Stomatitis (21,1%), Hypoalbuminämie (27,2%) sowie Obstipation (23,7%). Die infusionsbedingten Reaktionen beschränkten sich fast ausschließlich auf die erste Infusion und waren nicht ausschlaggebend für nachfolgende Infusionen.

Nebenwirkungen Grad 3 und höher wurden bei 40 Patienten (35%) gemeldet. Dazu zählen Hypokaliämie bei 6 Probanden (5,3%) und Hautausschlag, Lungenembolie, Durchfall und Neutropenie bei jeweils vier Patienten (4%). TEAEs des Grades 3 oder höher wurden bei 18 Probanden (15,8%; 22 Ereignisse) gemeldet. Die häufigsten TEAEs des Grades 3 oder höher waren Hautausschlag (4%) sowie infusionsbedingte Reaktionen und Neutropenie (3%). Bei den Ereignissen im Zusammenhang mit Amivantamab war kein einheitliches Muster schwerer Toxizität zu erkennen: infusionsbedingte Reaktionen und Neutropenie, jeweils bei 3 Probanden (2,6%; eine Neutropenie war Grad 4) und Hypoalbuminämie, Akne und Diarrhö, jeweils bei 2 Probanden (1,8%).

Auszug Fachinformation:

Unerwünschte Wirkungen

Die Sicherheit von RYBREVANT wurde in der Studie EDI1001 untersucht, in welcher 489 Patienten mit Amivantamab Monotherapie behandelt wurden.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (≥ 20 %) waren Hautausschlag, IRR, Nagel-Toxizität, Hypoalbuminämie, Fatigue, Ödem, Stomatitis, Obstipation und Übelkeit. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen vom Grad 3 und 4 waren Hautausschlag (3,9 %), IRR (2,3 %) und Nagel-Toxizität (2,0 %). Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei > 1 % der Patienten waren interstitielle Lungenerkrankung (1,4 %), IRR (1,2 %) und Hautausschlag (1,0 %). 4,1 % der Patienten beendeten die Behandlung mit RYBREVANT aufgrund von unerwünschten Wirkungen. Die häufigste unerwünschte Wirkung (> 1 %), die zu einem Behandlungsabbruch führten, war IRR (1,6 %). [...]

Medizinische Leitlinien

NCCN Guidelines Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2022

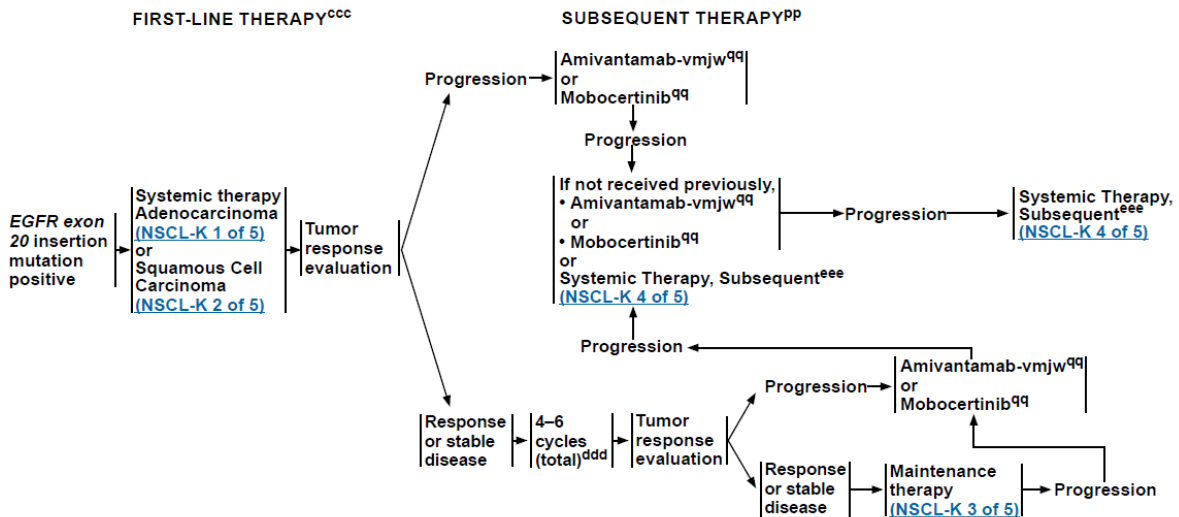
In den Guidelines wird RYBREVANT (Amivantamab) als Zweitlinientherapie des Exon20-ins EGFRm NSCLC aufgeführt:



NCCN Guidelines Version 3.2022 Non-Small Cell Lung Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

EGFR EXON 20 INSERTION MUTATION POSITIVE^{mm}



^{mm} Principles of Molecular and Biomarker Analysis (NSCL-H).

^{pp} Targeted Therapy or Immunotherapy for Advanced or Metastatic Disease (NSCL-J).

^{qq} For performance status 0-4.

^{ccc} Monitoring During Initial Therapy: Response assessment after 2 cycles, then every 2-4 cycles with CT of known or high-risk sites of disease with or without contrast or when clinically indicated. Timing of CT scans within Guidelines parameters is a clinical decision.

^{ddd} In general, 4 cycles of initial systemic therapy (ie, with carboplatin or cisplatin) are administered prior to maintenance therapy. However, if patient is tolerating therapy well, consideration can be given to continue to 6 cycles.

^{eee} Monitoring During Subsequent Therapy or Maintenance Therapy: Response assessment with CT of known or high-risk sites of disease with or without contrast every 6-12 weeks. Timing of CT scans within Guidelines parameters is a clinical decision.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

ESMO Guidelines: Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, D. Planchard et al. Version Sept 2020

Diese Leitlinie führt keine spezifische Therapieoption des Exon20-ins EGFRm NSCLC auf. Bei Patienten ohne Treibermutationen werden als Zweitlinientherapie Immuntherapien (Pembrolizumab, Nivolumab oder Atezolizumab) empfohlen. Alternativ können weitere Kombinationen von Chemotherapien eingesetzt werden.

Second-line treatment of NSCLC without actionable oncogenic driver

In the few years since benefit was shown with PD-1 blockade in lung cancers, three PD-1 or PD-L1 therapies have been approved by the United States Food and Drug Administration (FDA) and the EMA in the second-line setting. The three approved therapies in the immunotherapy-naive, second-line setting include nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab. Each has been approved on the basis of phase III studies demonstrating improved OS in comparison with docetaxel. Results are summarised below. Overall, there are no major differences in terms of efficacy or safety among these three therapies to inform a single optimal choice, and no comparative studies have been conducted. There are two key distinctions between the three approved therapies, which can affect choice and use:

1. PD-L1 expression: nivolumab and atezolizumab are approved in patients with previously treated, advanced NSCLC irrespective of PD-L1 expression, while pembrolizumab is approved only in patients with PD-L1 $\geq 1\%$.
2. Schedule of administration: atezolizumab and pembrolizumab are approved to be given once every three weeks, while nivolumab is given once every two weeks based on current EMA approval. Of note, the FDA has approved a 4-weekly schedule for nivolumab.

Overall, any of these three therapies represents reasonable standard therapy for most patients with advanced, previously treated, PD-L1-naive NSCLC. Treatment of patients with a history of autoimmune disease should be considered only with caution and after discussion of risks/benefits. Because of the risk of graft rejection, anti-PD-1/PD-L1 agents should be avoided in patients with solid organ transplantation. For reference, we summarise the key data from the relevant phase III studies here:

- *Nivolumab: two phase III studies, CheckMate 017 and CheckMate 057, have established the effectiveness of nivolumab in the second-line setting [147, 148]. In CheckMate 017, 272 patients with squamous NSCLC were randomised to nivolumab or docetaxel. OS was significantly improved in those who received nivolumab (HR 0.59, 95% CI 0.44–0.79, $P < 0.001$). In CheckMate 057, 582 patients with non-squamous NSCLC were randomised to nivolumab or docetaxel. OS was significantly improved with nivolumab (HR 0.73, 95% CI 0.59–0.89, $P = 0.002$). In a recent update of these studies, 2-year OS favoured nivolumab in both squamous (29% versus 16% with docetaxel) [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 5] and non-squamous NSCLC (23% versus 8%) [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 5]. Tolerability also favoured nivolumab, with 10% of patients experiencing grade 3–4 treatment-related AEs compared with 55% with docetaxel.*
- *Pembrolizumab: The KEYNOTE-010 trial randomised 1034 patients with previously treated NSCLC with PD-L1 expression on at least 1% of TCs to receive pembrolizumab (tested at two doses, 2 mg/kg or 10 mg/kg, each given every three weeks) or docetaxel 75 mg/m² every 3 weeks [63, 151]. OS was significantly longer for pembrolizumab versus docetaxel (2 mg/kg: HR 0.71, 95% CI 0.58–0.88, $P < 0.001$; 10 mg/kg: HR 0.61, 95% CI 0.49–0.75, $P < 0.001$), with a recently reported 2-year OS rate of 14.5% versus 30.1% (2 mg/kg group) [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 5]. Grade 3–5 treatment-related AEs were less common with pembrolizumab than with docetaxel (13%–16% versus 35%). There was no significant difference in the efficacy or safety of pembrolizumab at 2 or 10 mg/kg.*
- *Atezolizumab: The OAK trial [149, 149a] evaluated 850 patients with advanced NSCLC previously treated with one or two prior lines of ChT, who were randomised to atezolizumab or docetaxel. OS was significantly improved with atezolizumab (HR 0.73, 95% CI 0.62–0.87, $P < 0.001$). Tolerability was also better with atezolizumab, with 15% of patients experiencing a grade 3–4 treatment-related toxicity compared with 43% of those treated with docetaxel [I, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 5]. [...]*

Vergleich der Wirksamkeit mit anderen Arzneimitteln

Es liegen keine direkten Vergleichsstudien vor. Bei den Exon20-ins EGFRm NSCLC Patienten handelt es sich um eine kleine in Studien schlecht untersuchte Population.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Bei den Exon20-ins EGFRm NSCLC Patienten handelt es sich um eine kleine Population, die bisher schlecht in Studien untersucht wurde. Mit Amivantamab steht der erste zielgerichtete Wirkstoff zur Verfügung. In der offenen, multizentrischen Phase-1 Single-Arm Studie CHRYSALIS konnte an 81 Patienten eine ORR von 40% gezeigt werden. Das BAG sieht mit den aktuell zur Verfügung stehenden Daten zur Wirksamkeit einen klinischen Nutzen für die beschriebene Patientenpopulation. Mit RYBREVANT steht der erste zielgerichtete Wirkstoff zur Verfügung. Das Ausmass des Nutzens ist jedoch mit den bisherigen Daten schwierig zu beurteilen. Diese Unsicherheit hat sich unter anderem im Preis von RYBREVANT zu widerspiegeln. Das BAG ist bereit, das Kriterium der Wirksamkeit für 2 Jahre befristet als erfüllt zu erachten unter der Voraussetzung, dass Auflagen bezüglich Wirksamkeit / Wirtschaftlichkeit getroffen werden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen zweckmässig:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

RYBREVANT steht in einer Durchstechfl. zu 350mg/7ml zur Verfügung.

Empfohlenen Dosierung von RYBREVANT:

Körpergewicht des Patienten (zu Beginn der Behandlung*)	Empfohlene Dosis
<80 kg	1050 mg
≥80 kg	1400 mg

Dosierungsschema für RYBREVANT:

Woche	Schema
Woche 1-4 (Zyklus 1)	Wöchentlich (total 4 Dosen)
Ab Woche 5 (ab Zyklus 2)	Jede 2. Woche

Für die erste Behandlung in Zyklus 1 wird die Dosierung aufgeteilt, um das Risiko von infusionsbedingten Reaktionen (IRR) besser zu kontrollieren. Daher werden 350 mg an Tag 1 verabreicht, die restlichen 700 mg (bei einem Körpergewicht <80 kg) oder 1050 mg (bei einem Körpergewicht ≥80 kg) an Tag 2.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

EMA

Zugelassen am 10. Dezember 2021 mit folgender Indikation:

„AMIVANTAMAB as monotherapy is indicated for treatment of adult patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal-growth factor receptor (EGFR) Exon 20 insertion mutations, after failure of platinum-based therapy.”

FDA

Zugelassen am 21. Mai 2021 mit folgender Indikation:

„AMIVANTAMAB is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) with epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations, as detected by an FDA-approved test, whose disease has progressed on or after platinum-based chemotherapy”

Medizinischer Bedarf

Die Behandlungsoptionen für Patienten mit Exon20-ins EGFRm NSCLC sind limitiert. Derzeitige Therapieoptionen sind nicht spezifisch auf Exon20ins Patienten ausgelegt, sondern entsprechenden Behandlungsschemata der wildtyp EGFR Patienten mit IOs, Chemotherapie oder TKI's. Studien zeigen, dass Exon20ins Patienten eine de-novo Resistenz gegenüber EGFR TKIs besitzen. Es besteht medizinischer Bedarf für eine zielgerichtete, wirksame Therapieoption.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die erforderlichen Packungen und Dosisstärken für die Therapie entsprechend Fachinformation sind vorhanden. Das BAG sieht den hohen medizinischen Bedarf einer zielgerichteten Therapie bei Exon20-ins EGFRm NSCLC. Die kleine Population hat mit den bestehenden Therapieoptionen eine schlechte Prognose. Der klinische Vorteil lässt sich nicht vergleichen mit bisher zugelassenen und vergüteten weniger spezifischen Therapieoptionen, so bleibt auch der Platz in der Therapielandschaft unklar. Direkte Vergleichsstudien resp. auch vs. Placebo fehlen, der effektive Mehrnutzen kann nicht beurteilt werden.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Aufgrund eines vertraulichen Preismodells können keine Angaben zum APV, zum TQV und zum Innovationszuschlag offengelegt werden.

Das Arzneimittel wurde zu folgenden Bedingungen in die SL aufgenommen:

- zu Preisen von:

	FAP	PP
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, 350mg/7ml,	Fr. 1382.19	Fr. 1577.40

- mit einer Limitierung:

„Nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes.
RYBREVANT ist für die Behandlung von Patienten mit metastasierendem oder nicht-resezierbar, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden Insertionsmutationen im Exon 20 des Gens des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor (EGFR), bei denen die Krankheit während oder nach einer platinhaltigen Chemotherapie fortgeschritten ist, indiziert. Die Behandlung erfolgt nur bis zur Progression.
Für RYBREVANT bestehen Preismodelle. Die Janssen Cilag AG gibt diese dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin bekannt.
Die Janssen Cilag AG erstattet dem Krankenversicherer, bei dem die versicherte Person zum Zeitpunkt des Bezugs versichert war, auf dessen erste Aufforderung hin für jede bezogene Packung RYBREVANT einen festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises zurück. Sie gibt dem Krankenversicherer die Höhe der Rückerstattungen bekannt. Die Mehrwertsteuer kann nicht zusätzlich zu diesem Anteil des Fabrikabgabepreises zurückgefordert werden. Die Aufforderung zur Rückerstattung soll ab dem Zeitpunkt der Verabreichung erfolgen.“
- mit folgenden Auflagen:
 - Das BAG gibt Krankenversicherern auf deren Verlangen zwecks Rückerstattung von konkreten Forderungen oder zur Bestimmung der Höhe der Vergütung im Einzelfall (Art. 71 a-d KVV) den festgelegten Anteil des Fabrikabgabepreises für jede bezogene Packung RYBREVANT bekannt. Diese Informationen sind ist auch von der Zulassungsinhaberin auf Anfrage von Krankenversicherern bekanntzugeben und können zusätzlich auch auf einer gesicherten elektronischen Plattform publiziert werden.
 - Die Berechnung der Wirtschaftlichkeit in Kapitel 2.3.5 – 2.3.7 der Verfügung ist nicht öffentlich zugänglich und wird dementsprechend auch nicht publiziert. Im Rahmen der Publikation der Neuaufnahmen erfolgt auf der Website des BAG deshalb nur der Hinweis, dass auf Grund eines Preismodells keine näheren Angaben zur Wirtschaftlichkeit offengelegt werden können.
 - Parteien in anderweitigen Preisfestsetzungsverfahren (Aufnahme/Änderungen der SL) können vom BAG auf Verlangen ohne vorgängige Anhörung der Janssen Cilag AG soweit erforderlich Einsicht in die Berechnung der Wirtschaftlichkeit aus vorstehender Erwägung in Kapitel 2.3.5 der Verfügung, sowie Angaben zum wirtschaftlichen Preis gewährt werden. Das BAG informiert die anfragende Partei, dass diesbezügliche Informationen über Arzneimittel anderer Zulassungsinhaberinnen vertraulich zu behandeln sind. Für Zuwiderhandlungen anderer Zulassungsinhaberinnen übernimmt das BAG keinerlei Haftung.
 - Zwölf Monate nach der Aufnahme ist die Wirtschaftlichkeit von RYBREVANT anhand von APV und TQV zu überprüfen. Hierzu ist dem BAG spätestens zwei Monate vor Ablauf des ersten Jahres des Befristungszeitraumes ein Neuaufnahmegesuch mit dem Formular Anhang 4 sowie die entsprechenden Länderbestätigungen einzureichen und Angaben zum TQV zu machen. Ohne Einreichung der Unterlagen resp. ohne Überprüfung der Wirtschaftlichkeit wird RYBREVANT per 30. September 2023 aus der SL gestrichen.
 - Kommt es bei der Wirtschaftlichkeitsprüfung nach 12 Monaten zu einer Preissenkung von RYBREVANT, werden die Rückerstattungen entsprechend angepasst.
 - Aufgrund der befristeten Zulassung von Swissmedic (gültig bis 20. Januar 2024) hat die Zulassungsinhaberin möglichst früh, spätestens jedoch bis zum 10. November 2023 die Zulassungsentscheide von Swissmedic bezüglich einer unbefristeten Zulassung bzw. einer Verlängerung der befristeten Zulassung einzureichen. Im Falle einer fehlenden Verlängerung der Zulassung durch Swissmedic oder bei Nichteinreichen der erforderlichen Dokumente, wird RYBREVANT per 31. Dezember 2023 aus der SL gestrichen.
 - Die Aufnahme erfolgt befristet voraussichtlich auf 2 Jahre. Dem BAG ist rechtzeitig vor Ablauf der Befristung ein vollständiges Neuaufnahmegesuch für die weitere Listung von RYBREVANT ab dem 01. Oktober 2024 einzureichen. Im Rahmen dieses Neuaufnahmegesuches werden sämtliche Kriterien der Wirksamkeit, Zweckmassigkeit und Wirtschaftlichkeit erneut überprüft.

- Im Rahmen des Neuaufnahmegesuches sind die effektiven Patientenzahlen anzugeben. Zudem hat die Janssen Cilag AG Angaben zur Therapiedauer beendeter und laufender Therapien zu machen.

5 Die Neuaufnahme ist befristet bis zum 31. Dezember 2023.